Ocena stężenia adiponektyny u pacjentów z otyłością prostą

The concentration of adiponectin in patients with simple obesity

**Joanna Foremska-Iciek,
Ewa Kubacka,
Magdalena Kujawska-Łuczak,
Danuta Pupek-Musialik**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego, Uniwersytet Medyczny
im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Wstęp. Otyłość stała się epidemią XXI wieku. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia ponad miliard osób dorosłych ma nadmierną masę ciała, z czego u co najmniej 300 mln występuje otyłość. W Polsce według wyników badań przeprowadzonych w latach 2003–2005 nadwaga występuje u 40,4% mężczyzn i 27,9% kobiet, a otyłość u 21,2% mężczyzn i 22,4% kobiet. Otyłość jest chorobą ogólnoustrojową. Rozwija się wskutek dodatniego bilansu energetycznego, spowodowanego nadmiernym spożyciem pokarmów w stosunku do zapotrzebowania energetycznego organizmu. Tkanka tłuszczowa występująca u osób otyłych ponad przyjętą normę jest bardzo aktywna metabolicznie i endokrynnie. Produkuje ona wiele cytokin, na przykład TNF-α (czynnik martwicy nowotworu alfa), leptynę, perylipinę, interleukinę 6, rezystynę, angiotensynogen, PAI-1 (inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1), wisfatynę, omentynę. Jedną z niedawno odkrytych adipocytokin jest adiponektyna.

Materiał i metody. W niniejszej pracy do badań włączono 15 otyłych pacjentów i 15 zdrowych ochotników. U wszystkich analizowanych osób wykonano pomiary antropometryczne oraz badania laboratoryjne parametrów gospodarki lipidowej, glukozy na czczo oraz adiponektyny metodą ELISA za pomocą zestawu Adiponectin (human) ELISA (EIA-4177) firmy DRG International Inc.

Wyniki. Wyniki badania wykazały, że w grupie badanej stężenie adiponektyny było znamiennie niższe niż w grupie kontrolnej. Spadkowi towarzyszył wzrost stężenia triglicerydów i spadek stężenia cholesterolu frakcji HDL. Stężenia adiponektyny wykazywały ujemną korelację z wartościami ciśnienia skurczowego i obwodem talii pacjentów oraz dodatnią korelację ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL.

Wnioski. Przeprowadzone badania oraz dane z literatury wskazują, że otyłości towarzyszy odwrotnie proporcjonalny do obwodu talii spadek stężenia adiponektyny. Utrzymanie prawidłowej masy ciała oraz jej redukcja u osób otyłych wiąże się z wysokim stężeniem adiponektyny, który jest korzystny ze względu na ochronne działanie tego białka na układ sercowo-naczyniowy. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013 tom 4, nr 1, 43–54)

Słowa kluczowe: otyłość, adiponektyna, masa ciała

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Magdalena Kujawska-Łuczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń, Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego UM
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
e-mail: magaluczak@wp.pl

Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 2081–2450

ABSTRACT

Introduction. Obesity has become the epidemic of the XXI century. According to the World Health Organization over one billion adults suffer from excessive body mass and about 300 million is obese. According to the research conducted in Poland between 2003–2005, about 40.4% of men and about 27.9% of women is overweight, while 21.2% of men and 22.4% of women is obese.

Obesity is the result of positive energy balance caused by the excessive consumption of food in comparison to energy demand of an organism.

Fatty tissue found in excessive amount in the bodies of obese people is metabolically and endocrinologically very active. It produces many cytokines e.g. TNF-α (tumor necrosis factor alfa), leptin, perlipin, interleukin 6, rezistin, angiotesynogen, PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1), visfatin and omentin. One of the recently discovered adipocytokines is adiponectin.

Material end methods. The following work is based on the research of 15 obese and 15 healthy people. All of them underwent anthropometric measurements, laboratory test of fat balance, glucose and adiponectin with Adiponectin (human) ELISA (EIA-4177) test by DRG International Inc.

Results. The results showed that in case of the obese patients the level of adiponectin was significantly lower than in case of the control group. Its concentration reduction was accompanied by the increase of triglycerides concentration and the decrease of HDL cholesterol concentration. The concentration of adiponectin showed the negative correlation with the systolic pressure and waistline and the positive correlation with HDL cholesterol.

Conclusions. The conducted research and data found in medical literature both show that in case of obesity, the decrease of adiponectin concentration is inversely proportional to the waistline of the patients. The preservation of the correct body mass and its reduction in obese people is connected with the high level of adiponectin. It is also positive because of the protective effect of adiponectin on cardiovascular system. (*Forum Zaburzen Metabolicznych* 2013, vol. 4, nr 1, 43–54)

Key words: obesity, adiponectin, body mass

WSTĘP

Otyłość jako epidemia XXI wieku

Rozpowszechnienie nadwagi i otyłości przyjęło rozmiar prawdziwej epidemii. Problem ten dotyczy przede wszystkim ludności dorosłej, jednak niepokój budzi również wzrost liczby przypadków nadwagi wśród dzieci i młodzieży.

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) ponad miliard osób dorosłych ma nadmierną masę ciała, z czego u co najmniej 300 mln występuje otyłość — z tego powodu uznano ją za epidemię XXI wieku. Odsetek osób otyłych w poszczególnych krajach jest zróżnicowany. W Chinach, Japonii czy niektórych krajach afrykańskich występowanie otyłości szacuje się na około 5%, a w krajach Zatoki Perskiej i na wyspach Polinezji aż 40––70%. Odsetek ten jest również bardzo wysoki w Stanach Zjednoczonych i w krajach europejskich. W populacji amerykańskiej ponad 65% dorosłych ma nadmierną masę ciała, a u prawie połowy z nich występuje otyłość. Często jest to otyłość olbrzymia (BMI [*body mass index*] > 40) — u prawie 3% mężczyzn i 7% kobiet [1].

▸▸ Według szacunków WHO ponad miliard osób dorosłych ma nadmierną masę ciała ◂◂

W krajach europejskich nadwaga i otyłość w największym stopniu rozpowszechnione są w Grecji, gdzie na nadwagę cierpi 51% mężczyzn i 37% kobiet, zaś 28% mężczyzn i 38% kobiet to osoby otyłe. Również w Niemczech, na Malcie czy w Słowacji nadwaga i otyłość są odnotowywane wyjątkowo często. Szacuje się, że wśród mężczyzn z tych krajów nadwaga występuje u prawie 50%, a około 20% jest otyłych. Wśród kobiet na Malcie nadwagę rozpoznano u 32%, a otyłość aż u 35%. W Niemczech i Słowacji odsetek kobiet ze zbyt wysoką masą ciała sięga 56–57%; równie wysoka jest częstość występowania nadwagi i otyłości wśród kobiet z Rosji.

Do krajów, gdzie nadwaga i otyłość występują w Europie najrzadziej, należą Francja, Dania i Szwecja. Częstość występowania nadwagi wśród mężczyzn wynosi tam 35–41%, wśród kobiet zaś 20–24%. Wyjątkowo niska, na tle innych krajów europejskich, jest tam częstość występowania otyłości, którą obserwuje się u 7–9% mężczyzn i 6–8% kobiet.

Podobnie jak w wielu krajach europejskich, również w Polsce występowanie nadwagi i otyłości jest bardzo częste, można nawet mówić o ich epidemii. Wyniki pierwszych reprezentatywnych badań w tym zakresie, przeprowadzonych w 2000 roku przez Instytut Żywności i Żywienia, wykazały, że nadwaga występowała u 41,0% mężczyzn i 28,7% kobiet, a otyłość u 15,7% mężczyzn i 19,9% kobiet. Wyniki badań prowadzonych w latach 2003–2005 w ramach projektu WOBASZ (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności) wskazują, że nadwaga występuje u 40,4% mężczyzn i 27,9% kobiet, a otyłość u 21,2% mężczyzn i 22,4% kobiet [2 , 3].

Otyłość to także problem coraz większej liczby mieszkańców krajów o małych dochodach i grup o niskim statusie ekonomicznym. W większości krajów częstość występowania otyłości przekracza 15%, co zostało uznane przez WHO za próg krytyczny, zmuszający do podjęcia interwencji. Osoby otyłe są zaliczane do grup wysokiego ryzyka rozwoju wielu chorób i wymagają kompleksowej opieki medycznej.

Otyłość cechuje się patologicznym, nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w organizmie. Tkanka tłuszczowa, zwłaszcza trzewna, stanowi nie tylko magazyn energetyczny gromadzący triglicerydy w okresie sytości i uwalniający wolne kwasy tłuszczowe w czasie głodu, lecz przede wszystkim jest organem czynnym metabolicznie i hormonalnie. Współdziała w regulacji masy ciała, gospodarki węglowodanowej i lipidowej, kształtowaniu insulinowrażliwości, uczestniczy w przebiegu procesów zapalnych, krzepnięcia i fibrynolizy, ponadto metabolizuje hormony płciowe i glikokortykosteroidy, a także produkuje i wydziela liczne substancje bioaktywne, do których należą adipokiny, takie jak adiponektyna, leptyna i czynnik martwicy nowotworów (TNF-a, *tumor necrosis factor alfa*) [4 , 5]. Zaburzeniom funkcji tkanki tłuszczowej, do których dochodzi w stanach otyłości, objawiających się między innymi nadmierną aktywnością lipolityczną, glukoneogenetyczną i zmianą profilu wydzielanych adipocytokin, przypisuje się kluczową rolę w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, do których należą nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca typu 2. Uważa się, że u osób otyłych podłożem dla wspomnianych chorób jest proces miażdżycowy tętnic, zaś wyjściowym etapem dla jego rozwoju są stan zapalny i dysfunkcja śródbłonka naczyniowego [4, 6–8]. Przypuszcza się, że jednymi z czynników przyczyniających się do wspomnianych mechanizmów patogenetycznych u otyłych chorych są nadmierne stężenia TNF-a, cytokiny o właściwościach prozapalnych, prozakrzepowych, diabetogennych oraz deficyt stężeń adiponektyny mającej właściwości odwrotne [9, 10].

Adiponektyna jest jedną z ostatnio odkrytych cytokin produkowanych przez tkankę tłuszczową, o potencjalnym znaczeniu w patogenezie chorób układu sercowo-naczy-

▸▸ W Polsce występowanie nadwagi i otyłości jest bardzo częste ◂◂

▸▸ Wyniki WOBASZ wskazują na nadwagę u 40,4% mężczyzn i 27,9% kobiet, a otyłość u 21,2% mężczyzn i 22,4% kobiet ◂◂

niowego. Została odkryta w połowie lat 90. XX wieku niezależnie przez cztery grupy badaczy. Najpierw odkryto mRNA swoiste dla komórek tłuszczowych, które pojawiało się między drugim a szóstym dniem różnicowania adipocytów linii 3T3-L1. Scherer, który w 1995 roku po raz pierwszy opisał adiponektynę, nazwał ją Acrp30 (*adipocyte-complement related protein*), Hu określił ją terminem AdipoQ. Maeda uzyskał ludzkie cDNA adiponektyny i ze względu na obfite występowanie transkryptu w tkance tłuszczowej, zaproponował nazwę apM-1 (*adipose most abundant gene transcript-1*). Nakano uzyskał ludzką adiponektynę z osocza i zaproponował nazwę „białko wiążące żelatynę" GBP28 (*gelatin-binding protein 28*) [11–14].

BUDOWA ADIPONEKTYNY

Adiponektyna jest hormonem polipeptydowym, należącym do rodziny kolektyn. Masa cząsteczkowa wynosi 33 kDa, zbudowana jest z 244 aminokwasów. Monomer Adiponektyny jest zbudowany z C-końcowych globularnych domen podobnych do składowej C1q dopełniacza i N-końcowej struktury przypominającej kolagen typu VIII i X. Krążące we krwi cząsteczki adiponektyny łączą się ze sobą, tworząc trimery, a następnie oligomery. Ludzka surowica zawiera trzy główne oligomery adiponektyny: o niskiej (LMW, *low molecular weight*), średniej (MMW, *mean molecular weight*) i wysokiej (HMW, *high molecular weight*) masie cząsteczkowej, które mogą składać się z 10–18 monomerów. Oligomeryzacja adiponektyny zależy od tworzenia wiązań disiarczkowych przy udziale cystein w pozycji 39. Udowodniono także, że w osoczu ludzkim krąży w niewielkich stężeniach izolowana globularna domena adiponektyny, która *in vitro* powstaje pod wpływem działania elastazy uwalnianej z leukocytów [11]. Proporcje poszczególnych oligomerów są zależne od płci: u mężczyzn zaobserwowano mniejsze stężenia kompleksów o dużej masie cząsteczkowej. Również całkowite stężenie adiponektyny jest wyższe u kobiet [13, 14].

Gen adiponektyny jest zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 3. w odcinku q27, składa się z 3 egzonów i jednocześnie z około 16 tysięcy par zasad, przy czym opisano wiele wariantów genetycznych [15, 16]. Syntezę i wydzielanie adiponektyny pobudzają insulina oraz agoniści receptorów PPAR (receptory aktywowane proliferatorem peroksysomów [*peroxisome proliferator-activated receptors*]), a hamują TNF-α i antagoniści receptora PPAR [11–13, 15–17]. Wielokrotnie próbowano ustalić związek między mutacjami genu adiponektyny a występowaniem otyłości, cukrzycy i insulinooporności. Najsilniejszy związek istnieje między polimorfizmem Y111H w eksonie 3. (rs:17366743) a występowaniem cukrzycy typu 2. Ten polimorfizm polega na zamianie 415. zasady eksonu 3, tyminy, w cytozynę. W wyniku tej mutacji w białku w pozycji 111. zamiast tyrozyny pojawia się histydyna. Istotny jest fakt różnego ładunku tyrozyny i histydyny — aminokwas polarny obojętny ulega wymianie na dodatnio naładowany aminokwas polarny zasadowy, co wpływa na konformację białka, zmienia jego strukturę czwartorzedową i tym samym zaburza jego funkcję [11].

RECEPTORY ADIPONEKTYNY

Adiponektyna działa za pośrednictwem dwóch rodzajów receptorów błonowych: AdipoR1 i AdipoR2, kodowanych przez geny *ADIPOR1* i *ADIPOR2*, znajdujące się odpowiednio na chromosomach 1p36 i 12p13. AdipoR1 wiąże głównie formy niskocząsteczkowe, podczas gdy AdipoR2 łączy się z wyższymi oligomerycznymi formami. Każdy z nich posiada charakterystyczny układ 7 domen transbłonowych, ale strukturalnie i czynnościowo różnią się od klasycznych receptorów zależnych od białka G. W przeciwieństwie do innych, końce aminowe obu receptorów adiponektyny leżą we-

wnątrz, a karboksylowe — na zewnątrz błony komórkowej. Receptory AdipoR1 i AdipoR2 mogą tworzyć ponadto multimetry homogenne i heterogenne. Oba receptory występują we wszystkich tkankach, chociaż receptor AdipoR1 szczególnie obficie w tłuszczowej i mięśniowej, natomiast receptor AdipoR2 — w wątrobie [11, 14–16, 18].

CEL PRACY

Celem pracy była ocena stężenia adiponektyny u chorych z otyłością prostą oraz poszukiwanie zależności pomiędzy jej stężeniem a wartościami ciśnienia tętniczego, parametrami antropometrycznymi i wybranymi parametrami biochemicznymi.

MATERIAŁ I METODY

Protokół badania uzyskał zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu. Wszyscy pacjenci uzyskali pisemną informację o celu i zasadach badania.

Badaniem objęto chorych z Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego oraz Przyklinicznej Poradni Nadciśnienia Tętniczego. Okres rekrutacji rozpoczął się w grudniu 2009 roku, a zakończył się w kwietniu 2010 roku. Bezwzględnym warunkiem udziału chorego w badaniu było udzielenie pisemnej, świadomej zgody na udział w nim.

W chwili włączenia do badania pacjent musiał spełniać następujące kryteria:
- zdiagnozowana otyłość prosta (BMI > 30),
- niepobieranie żadnych leków,
- stabilna masa ciała (± 1 kg) w miesiącu poprzedzającym badanie,
- wiek 18–65 lat.

Do badania nie zostali włączeni pacjenci spełniający którykolwiek z poniższych warunków. Pojawienie się w trakcie badania jakiegokolwiek z poniższych warunków stanowiło także kryterium natychmiastowego przerwania udziału pacjenta w badaniu:
- wtórna postać otyłości,
- cechy niewydolności serca w badaniu przedmiotowym i/lub badaniach dodatkowych (zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, badanie echokardiograficzne),
- choroba niedokrwienna serca — typowy wywiad dławicowy i/lub badania dodatkowe wskazujące na jej obecność (spoczynkowe i wysiłkowe badanie elektrokardiograficzne, koronarografia),
- choroby naczyń obwodowych (tętnic szyjnych, kręgowych lub tętnic kończyn dolnych) — typowy wywiad lub wyniki badań dodatkowych potwierdzających patologię (badanie przedmiotowe, USG naczyń),
- zaburzona funkcja nerek (stężenie kreatyniny w osoczu > 115 μmol/l),
- zaburzona funkcja wątroby (wartości transaminaz 2,5-krotnie przekraczające zakresy norm),
- cukrzyca lub zaburzona tolerancja glukozy (rozpoznane zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego),
- nadczynność lub niedoczynność tarczycy,
- choroba nowotworowa,
- ostry lub przewlekły, klinicznie jawny proces zapalny (choroby tkanki łącznej i stawów, procesy zapalne dróg oddechowych, procesy zapalne układu moczowo-płciowego, proces zapalny w obrębie głowy i szyi),
- infekcja w ostatnim miesiącu,
- nadużywanie alkoholu (zdefiniowane jako spożywanie > 80 g dziennie dla mężczyzn i > 40 g dziennie dla kobiet w przeliczeniu na czysty alkohol).

Ostatecznie do badań włączono 15 pacjentów (8 kobiet i 7 mężczyzn) oraz 15 zdrowych ochotników (7 kobiet i 8 mężczyzn). Wybrane cechy badanych grup przedstawiono w tabeli 1.

WYKONANE BADANIA

U chorych przeprowadzono wywiad dotyczący trybu życia, obejmujący pytania odnośnie do diety, aktywności fizycznej, nałogów, warunków pracy zawodowej. Zapytano też

Tabela 1

Charakterystyka badanych grup: wiek, masa ciała, wzrost, BMI i obwód talii

Parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wiek (lata)	44,9 ± 14,4	43,9 ± 12,4
Waga [kg]	98,0 ± 10,2*	75,3 ± 10,7
Wzrost [m]	1,69 ± 0,06	1,72 ± 0,06
BMI [kg/m^2]	34,4 ± 3,84*	25,3 ± 3,31
Obwód talii [cm]	106,1 ± 5,9*	82,8 ± 9,0

*różnice istotne statystycznie (poziom istotności < 0,05), BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

o zdiagnozowane choroby układu sercowo-naczyniowego, między innymi: chorobę niedokrwienną serca, nadciśnienie, miażdżycę, cukrzycę, choroby naczyniowe mózgu. Uwzględniono też występowanie objawów, które mogłyby sugerować którąś z tych chorób oraz rozpoznanie wyżej wymienionych zaburzeń w rodzinie każdego z pacjentów. Przeanalizowano, czy pacjent przyjmuje jakiekolwiek leki.

BADANIA ANTROPOMETRYCZNE

Wskaźnik masy ciała

Masę ciała pacjentów mierzono z dokładnością do 100 g, na wadze elektronicznej, kalibrowanej przy użyciu wystandaryzowanych odważników. Pacjentów ważono w lekkim ubraniu, bez obuwia. Wzrost mierzono kalibrowanym stadiometrem. Pacjenci do mierzenia stali boso, trzymając stopy razem, z głową ustawioną w tzw. płaszczyźnie frankfurckiej (płaszczyzna pozioma przebiegająca przez górne krawędzie otworu słuchowego i dolne brzegi oczodołów). Na podstawie masy ciała i wzrostu, wyliczono BMI dla każdego z pacjentów. Wynik < 25 uznano za prawidłową masę ciała, przy 25–30 rozpoznano nadwagę, a > 30 — otyłość.

Obwód pasa

Obwód pasa (talii) mierzono w połowie odległości między dolnym brzegiem łuku żebrowego a górnym brzegiem talerza kości biodrowej. Pomiar na wysokości pępka jest niewiarygodny u osób bardzo otyłych i u osób, które niedawno straciły wiele kilogramów ze względu na zwisające w tym regionie fałdy skóry. Otyłość brzuszną (wisceralną) rozpoznano przy obwodzie > 80 cm u kobiet i > 94 cm u mężczyzn.

Pomiar ciśnienia tętniczego

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego ciśnienie mierzono trzykrotnie przy użyciu sfingomanometru rtęciowego, w pozycji siedzącej po pięciominutowym odpoczynku. Do pomiarów używano mankietu o szerokości 12 cm i długości 35 cm, w przypadku osób bardzo otyłych użyto szerszych mankietów. Mankiet nakładano około 3 cm powyżej dołu łokciowego, a stetoskop przykładano w okolicy dołu łokciowego (w miejscu maksymalnego tętnienia tętnicy ramiennej). Ciśnienie skurczowe wyznaczało pojawienie się tonów Korotkowa (faza I), a ich zaniknięcie (faza II) — ciśnienie rozkurczowe. Wartości ciśnienia wyznaczono jako średnią z trzech pomiarów, z dokładnością do 2 mm Hg.

Badania laboratoryjne

Wszystkim pacjentom pobrano krew rano na czczo, po minimum 12 godzinach od ostatniego posiłku. Każdą próbkę pobrano z żyły przedramienia w zamkniętym systemie

Tabela 2

Wyniki badań w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

Parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna
Adiponektyna [µg/ml]	4,37±0,94*	5,83±0,71
Glukoza [mmol/l]	2,24±0,27	2,27±0,20
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,21±0,34*	1,53±0,35
Triglicerydy [mmol/l]	1,96±1,14	1,23±1,00

*różnice istotne statystycznie (poziom istotności < 0,05)

próżniowym. W uzyskanym materiale oznaczono następujące parametry:

— oznaczenie wybranych parametrów gospodarki lipidowej (cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL, cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów, glukozy) metodami enzymatycznymi;
— oznaczenie adiponektyny metodą ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay test*). W badaniach stężenie adiponektyny oznaczano manualnie za pomocą zestawu Adiponectin (human) ELISA (EIA-4177) firmy DRG International Inc. według procedury z 28 lipca 2009 roku. Zestaw ten przeznaczony jest wyłącznie do celów badawczych, a nie do stosowania w diagnostyce klinicznej. Umożliwia on oznaczanie adiponektyny w surowicy, osoczu i ekstraktach komórkowych.

Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne wykonywano, stosując program Statistica 6.0 PL for Windows firmy Stat-Soft Inc.

Normalność rozkładu zmiennych weryfikowano testem Shapiro-Wilka. W przypadku zmiennych, których rozkład istotnie odbiegał od normalnego, stosowano transformację przez logarytmowanie w celu uzyskania rozkładów niewykazujących znacznych odstępstw od rozkładu normalnego. Pozwoliło to na zastosowanie wartości średniej i odchylenia standardowego jako miar położenia i rozproszenia oraz wykorzystanie testów parametrycznych.

Wartości zmiennych pomiędzy grupami porównano, stosując odpowiednie testy parametryczne, czyli test *t*-Studenta. Do określenia zależności pomiędzy poszczególnymi zmiennymi zastosowano współczynnik korelacji liniowej Pearsona.

Wszystkie wykazane różnice i wyznaczone współczynniki korelacji przyjęto za statystycznie istotne przy poziomie istotności $p < 0,05$.

WYNIKI

Wyniki badań dla grupy badanych pacjentów i grupy zdrowych ochotników zebrano w tabeli 2.

Pacjentów z otyłością charakteryzowały wyższe stężenia triglicerydów oraz niższe stężenia cholesterolu frakcji HDL.

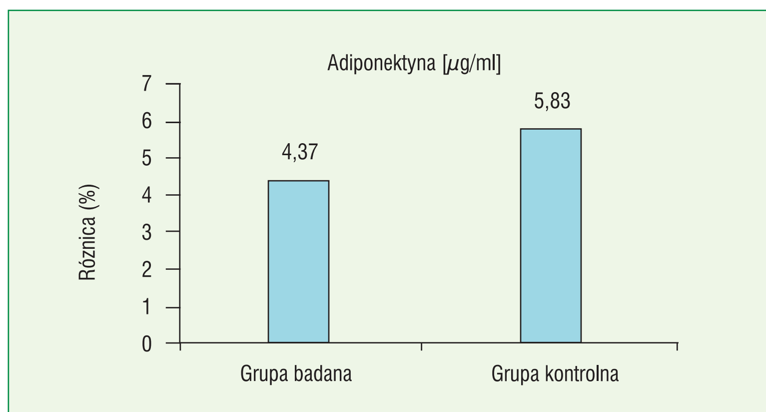
Grupę badaną cechowało wyższe ciśnienie skurczowe oraz tendencja do wyższych wartości ciśnienia rozkurczowego.

Stężenia glukozy w obu grupach nie różniły się w sposób istotny statystycznie.

U otyłych pacjentów stwierdzono istotnie niższe stężenia adiponektyny w porównaniu z grupą kontrolną (ryc. 1).

Dodatkowo w badanej grupie stwierdzono kilka istotnych korelacji:

1. stężenie adiponektyny korelowało ujemnie z wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego (stężenie adiponektyny było odwrotnie proporcjonalne do war-



Rycina 1. Stężenie adiponektyny w grupie badanej i kontrolnej

tości ciśnienia skurczowego) (r = –0,63; p < 0,05);

2. stężenie adiponektyny korelowało ujemnie z pomiarem obwodu talii (stężenie adiponektyny było odwrotnie proporcjonalne do obwodu talii) (r = –0,87; p < 0,05);
3. stężenie adiponektyny korelowało dodatnio ze stężeniami cholesterolu frakcji HDL (stężenie adiponektyny było wprost proporcjonalne do stężeń cholesterolu frakcji HDL) (r = 0,58; p < 0,05).

DYSKUSJA

Adiponektyna a otyłość

Adiponektynę uważa się za tak zwany adipostat, czyli czujnik masy tkanki tłuszczowej. Wytwarzana jest wyłącznie przez adipocyty, przy czym wyższe stężenia adiponektyny stwierdza się w tkance tłuszczowej podskórnej niż trzewnej [1, 14–16, 18–21]. Stężenie adiponektyny w osoczu zdrowego człowieka waha się od 5 do 10 mg/ml, co stanowi około 0,01% wszystkich białek osocza [1, 15, 16, 18–20]. Nadal nie ma jednak określonego punktu odcięcia dla normalnego stężenia adiponektyny w osoczu, ale wiadomo, że nie wykazuje ono zmienności okołodobowej. U osób otyłych, zwłaszcza z otyłością brzuszną, stężenie adiponektyny zmniejsza się — obserwuje się stan hipoadiponektynemii, jednocześnie wzrasta ono wraz z obniżeniem masy ciała [14, 16, 18].

Wiele badań dało podobne wyniki do omawianych w niniejszej pracy: stężenie adiponektyny we krwi jest dodatnio skorelowane ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL, a ujemnie z wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego, glikemii na czczo, insulinemią oraz stężeniami triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL. W badaniach naukowych poddano również pod ocenę zależności między sężeniami adiponektyny a profilem lipidowym osocza. U chorych otyłych wykazano dodatnią korelację między omawianą adipokiną a stężeniami cholesterolu frakcji HDL oraz ujemną korelację z stężeniami cholesterolu frakcji LDL i triglicerydami [22–24]. W związku ze znaną ochronną rolą cholesterolu frakcji HDL oraz patogenną funkcją cholesterolu LDL w tworzeniu się blaszki miażdżycowej postulowano uznanie niskich stężeń adiponektyny za czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym, a nawet rozważano leczenie chorych ze zdiagnozowaną hipoadiponektynemią rekombinowanymi postaciami tego białka [25]. Znaczny niedobór adiponektyny obserwuje się u osób z chorobą niedokrwienną serca i zespołem metabolicznym, a także u pacjentów zagrożonych tymi chorobami. U pacjentów z miażdżycą stężenie glukozy we krwi jest nie tylko ujemnie skorelowane ze stężeniem adiponektyny w osoczu, ale również ze stężeniem adiponektyny w blaszkach miażdżycowych tętnic wieńcowych. U chorych z ostrym zawałem serca obserwuje się znamienny spadek stężenia adiponektyny, który powraca do wartości wyjściowych po miesiącu, co może wskazywać na jej zużycie w mięśniu sercowym dla ochrony kardiomiocytów przed czynnikami zapalnymi czy apoptozą [26]. Zmniejszone stężenie adiponektyny traktowane jest jako niezależny czynnik ryzyka miażdżycy oraz czynnik predysponujący do wystąpienia nadciśnienia tętniczego [1, 13, 15, 16, 19–21, 26].

Wpływ adiponektyny na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego

Adiponektyna wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów, powodując zwiększanie wychwytu kwasów tłuszczowych, a także nasilenie oksydacji kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych, przy równoczesnym promowaniu utylizacji glukozy. Nasila także oksydację kwasów tłuszczowych, aktywując kinazę AMP i receptory PPAR-α typowe dla wątroby [15, 16]. W ten sposób przyczynia się do zmniejszenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i triglicerydów we krwi. Adiponektyna wykazuje działanie przeciwmiażdżycowe, wpływając również na śródbłonek naczyniowy. Gromadzi się w miejscu uszkodzenia śródbłonka i wiąże się z kolagenem typu I, III i V, ogranicza syntezę molekuł adhezyjnych w komórkach endotelium, co zmniejsza adhezję monocytów [13, 15, 17, 19, 20, 26]. Hamuje też przekształcanie makrofagów w komórki piankowate, hamuje proliferację komórek mięśni gładkich, osłabia adhezję monocytów powodowaną przez TNF-α [12, 15, 17, 19, 26]. W komórkach śródbłonka adiponektyna hamuje aktywację czynnika jądrowego NF-κB (jądrowy czynnik transkrypcyjny [*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*]) na drodze zależnej od cAMP. Czynnik jądrowy NF-κB, aktywowany między innymi pod wpływem TNF-α, odgrywa istotną rolę w regulacji reakcji zapalnych [13, 15, 19]. Ponadto adiponektyna ogranicza proliferację mielomonocytów oraz osłabia reakcję zapalną przez hamowanie adhezji monocytów do komórek śródbłonka i zmniejszanie ekspresji czynników adhezyjnych: naczyniowej cząsteczki adhezyjnej VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej ICAM-1 (*intercellular cell adhesion molecule 1*) oraz selektyny E [11, 15–18, 27]. Adiponektyna zatrzymuje też proliferację komórek mięśni gładkich i ich migrację oraz pobudza angiogenezę [17, 26]. Zarówno badania *in vitro*, jak *in vivo* sugerują, że adiponektyna ma właściwości ochronne dla kardiomiocytów i komórek śródbłonka, hamując ich apoptozę [17, 26]. Podobnie jak insulina, adiponektyna stymuluje również produkcję tlenku azotu przez komórki śródbłonka, co jest wynikiem wzrostu ekspresji mRNA dla syntazy tlenku azotu oraz stymulacji aktywności tego enzymu, co udowodniono w badaniach na modelach zwierzęcych [16, 17, 19, 26]. Rozkurcz mięśniówki naczyń i zwiększenie przepływu krwi, ułatwiające dopływ glukozy i insuliny do tkanek obwodowych, może stanowić ważny element korzystnego wpływu adiponektyny na metabolizm węglowodanów. Oprócz tego działania, adiponektyna zwiększa insulinowrażliwość: stymuluje fosforylację kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK, *AMP-activated protein kinase*), enzymu odgrywającego ważną rolę w uwrażliwiającym na insulinę działaniu biguanidów, tiazolidynedionów oraz wysiłku fizycznego. Ponadto w wątrobie hamuje glukoneogenezę i stymuluje fosforylację karboksylazy acetylokoenzymu A, w mięśniach nasila oksydację kwasów tłuszczowych poprzez nasilenie ekspresji CD36, zwiększa zużycie glukozy i produkcję mleczanów. Inną drogą działania adiponektyny na poziomie molekularnym jest aktywacja receptora α peroksysomu aktywowanego proliferatorem (PPAR-α, *peroxisome proliferator-activated receptor alfa*), co zmniejsza glukoneogenezę w wątrobie, zwiększa zużycie glukozy i oksydację kwasów tłuszczowych przez mięśnie szkieletowe, a w rezultacie zmniejsza zawartość triglicerydów w mięśniach szkieletowych oraz poprawia insulinowrażliwość. Co ciekawe, stężenie adiponektyny koreluje dodatnio z liczbą receptorów insulino-

▶▶ Czynnik jądrowy NF-κB odgrywa istotną rolę w regulacji reakcji zapalnych ◀◀

▸▸ U osób otyłych, stężenie adiponektyny rośnie wraz z obniżeniem masy ciała ◂◂

▸▸ Adiponektyna zwiększa insulinowrażliwość ◂◂

wych [1, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 28]. Istnieje wiele dowodów pochodzących z badań prowadzonych na modelach zwierzęcych, które pokazują, że małe stężenie adiponektyny wpływa na rozwój insulinooporności. Wykazano, że u myszy z genetycznie uwarunkowanym brakiem adiponektyny, po dwóch tygodniach na diecie bogatotłuszczowej rozwijała się ciężka insulinooporność. W innych badaniach wykazano, że ekspresja genu adiponektyny i stężenie tej cytokiny ujemnie koreluje ze stopniem insulinooporności u otyłych myszy [19].

Wpływ redukcji masy ciała oraz leczenia przeciwcukrzycowego na wzrost stężenia adiponektyny

Zaobserwowano, że u osób otyłych, stężenie adiponektyny rośnie wraz z obniżeniem masy ciała, choć nie wszystkie badania w tym względzie są jednoznaczne. W kilku pracach stwierdzono, iż stężenie krążącej adiponektyny obniża się waz z przyrostem masy ciała oraz wzrasta wraz z jego redukcją [9, 10, 14]. Hotta i wsp. wykazali, że 10-procentowy spadek BMI, uzyskany w wyniku 2-miesięcznej diety niskokalorycznej, wiązał się ze zwiększeniem stężenia adiponektyny o 40–60% [22]. Korzystny wpływ na stężenia adiponektyny obserwowano również w następstwie chirurgicznego leczenia otyłości. Yang i wsp. wykazali, że obniżeniu masy ciała o 21% towarzyszyło zwiększenie omawianej cytokiny o 46% [29]. Stwierdzano istnienie ujemnych korelacji między stężeniem omawianej adipocytokiny a parametrami antropometrycznymi: wartością wskaźnika masy ciała (BMI), obwodem talii, wskaźnika talia-biodro (WHR, *waist-to-hip ratio*) oraz procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie [30, 31]. Wzrost jej stężenia obserwowano również po chirurgicznym leczeniu otyłości [11, 13, 16] Podawanie adiponektyny z zewnątrz zwiększa wrażliwość komórek na insulinę i wpływa na regulację masy ciała [1, 20]. W badaniach rekombinowana adiponektyna podawana myszom obniżała stężenie glukozy w surowicy zwierząt zdrowych oraz zwierząt z modelem cukrzycy typu 1 i typu 2, czemu towarzyszył wzrost insulinowrażliwości hepatocytów oraz obniżenie aktywności enzymów glukoneogenezy (m.in. glukozo-6-fosfatazy i kinazy fosfoenolopirogronianowej) [12, 16]. Korzystny wpływ na stężenia adiponektyny obserwowano również pod wpływem terapii przeciwcukrzycowymi tiazolidinedionami. We wspomnianym wcześniej badaniu [19] obserwowali bezpośrednią aktywację promotora adiponektyny oraz zmniejszenie negatywnego efektu działania TNF-α na produkcję adiponektyny przez adipocyty, pod wpływem stosowania tiazolidinedionów. Wzrost dotyczy głównie oligomerów o wysokiej masie cząsteczkowej. Rozyglitazon stosowany u pacjentów z cukrzycą typu 2 prowadził do zwiększenia stężenia adiponektyny o 130% [11, 13, 19]. Wysokie stężenie adiponektyny w osoczu jest związane ze zmniejszeniem ryzyka zawału serca i chorób sercowo-naczyniowych.

Trzeba pamiętać, że nie wszystkie właściwości adiponektyny i jej mechanizmy działania zostały dokładnie opisane, a niektóre z nich udowodniono dotychczas tylko w badaniach prowadzonych na zwierzętach. Pomimo wielu badań, nadal niewyjaśniony pozostaje również paradoks większych stężeń adiponektyny w osoczu ludzi o prawidłowej masie ciała niż ludzi otyłych. Zgodnie z obowiązującą wiedzą przyjmuje się, że adiponektyna jest wytwarzana wyłącznie w tkance tłuszczowej, więc należałoby spodziewać się wyższych jej stężeń u osób, które mają tej tkanki więcej, a w praktyce jest odwrotnie. Należy też zauważyć, że niektóre doniesienia naukowe dotyczące adiponektyny mogą nie być wiarygodne, na przykład ze względu na małą grupę badanych osób lub współistnienie

u nich kilku chorób powiązanych wieloma zależnościami metabolicznymi, co często ma miejsce u pacjentów oddziałów chorób wewnętrznych.

ADIPONEKTYNA — CZY BĘDZIE MARKEREM BIOCHEMICZNYM?

Mimo wątpliwości i wciąż niepełnej wiedzy, rola adiponektyny w diagnostyce jest coraz bardziej wyraźna. Rośnie liczba publikacji na temat jej działania przeciwmiażdżycowego, przeciwcukrzycowego i przeciwzapalnego. Testy do oznaczania adiponektyny już teraz odznaczają się wysoką czułością i specyficznością, więc adiponektyna spełnia to ważne kryterium jako marker. Zanim jednak wejdzie do powszechnego użycia, precyzyjne wykrycie wszystkich jej mechanizmów działania, a przede wszystkim określenie dokładnego punktu odcięcia dla stężenia tej cytokiny zajmie jeszcze sporo czasu. Biorąc pod uwagę wyniki dotychczasowych badań i duże zainteresowanie naukowe tym białkiem, można jednak przypuszczać, że w przyszłości oznaczenie poziomu adiponektyny będzie zajmowało ważne miejsce w diagnostyce chorób układu krążenia i cukrzycy, pozwoli na wyłonienie grup pacjentów wysokiego ryzyka, a być może będzie odgrywać rolę w leczeniu tych zaburzeń.

WNIOSKI

Na podstawie wyników badań omawianych w niniejszej pracy można wysunąć następujące wnioski:

1. u osób otyłych stężenie adiponektyny jest znamiennie niższe niż u osób zdrowych,
2. stężenie adiponektyny koreluje ujemnie z wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego, a dodatnio ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL,
3. parametrem antropometrycznym najlepiej odzwierciedlającym niskie stężenie adiponektyny jest obwód talii (najsilniejsza ujemna korelacja).

PIŚMIENNICTWO:

1. Totoń J., Czech A., Bernas M. Otyłość: zespół metaboliczny. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007, 61–65, 138–165, 191–225, 377–425.
2. Jarosz M., Kłosiewicz-Latoszek L. (red.) i wsp. Otyłość: zapobieganie i leczenie: porady lekarzy i dietetyków. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006, 16–17.
3. Navees S., Lean M, Alberti G. i wsp. Abc otyłości. Pupek-Musialik D. (red. n.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009; 6–9, 34–46.
4. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2004; 89: 2548–2556.
5. Zachurzok-Buczyńska A., Małecka-Tendera E. Rola otyłości w patogenezie zmian miażdżycowych. W: Urban M. (red.). Miażdżyca u dzieci i młodzieży. Wrocław 2007; 6: 121–130.
6. Naruszewicz M., Zapolska-Downar D. Molekularne podłoże miażdżycy. Pol. Przeg. Chir. 2006; 7: 821–846.
7. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? Circulation 2004; 109 (21 supl. 1):I I27–33.
8. Merek K., Bobiński R. Miażdżyca — choroba wieloczynnikowa. Problemy Pielęgniarstwa 2009; 17: 257–262.
9. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2004; 89: 2548–2556.
10. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atheroslerosis. J Atheroscler. Thromb. 2010; 17: 332–341.
11. Olczyk-Wrochna K., Wasłowska M., Stępień K., Cicha M. Adiponektyna surowicy w reumatoidalnym w zapaleniu stawów i chorobie zwyrodnieniowej stawów. Reumatologia 2009; 47: 60–66.
12. Kręcki R., Drożdż J., Szcześniak P., Orszulak-Michalak D., Krzemińska-Pakuła M., Stężenia wybranych adipokin w surowicy osób z wielonaczyniową chorobą wieńcową. Kardiol. Pol. 2008; 66: 1173–1180.
13. Simońska-Cichocka E., Adiponektyna — niezawodny marker insulino oporności. Med. Met. 2006; 4: 26–31.
14. Pupek-Musialik D., Bogdański P. Rola adiponektyny i czynnika martwicy nowotworów (TNF-alfa) w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością. Postępy Nauk Medycznych 2004; 4: 12–19.
15. Tatoń J., Czech A., Bernas M. Diabetologia kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 109–121, 154–172, 206–235.
16. Szopa M., Dembińska-Kieć A., Wisfatyna — nowa adipokina. Diabetologia Praktyczna 2005; 6: 266–268.
17. Włudarczyk-Michalewska A., Kaźmierski M., Pawłowski T., Mróz I., Wojakowski W., Tendera M. Stężenie adiponektyny w osoczu chorych z zawałem mięśnia sercowego poddanych zabiego-

wi przezskórnej angioplastyki wieńcowej. Kardiol. Pol. 2010; 68: 11–20.
18. Simińska E., Gumprecht J., Skubala A., Zychma M., Żywiec J., Grzeszczak W. Adiponektyna — znaczenie w patogenezie cukrzycy typu 2. Diabet. Dośw. i Klin. 2004; 4: 249–253.
19. Kokot F., Hyla-Klekot L. (red.). tom 2, Urban & Partner, Wrocław 2009, 719–718.
20. Kinalska I., Pupek-Musialik D. (red.). Problemy kardiologiczne w cukrzycy. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2008;38–44, 53–65, 70––73, 88–89, 205–215.
21. Owecki M., Adiponektyna i paradoks adiponektyny w metabolizmie człowieka, Przegląd Kardiodiabetologiczny 2009, 4, 1: 42–48.
22. Hotta K., Funahashi T., Arita Y. i wsp. Plasma concentration of a novel, adipose specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000; 20: 1595–1599.
23. Miczke A., Szulińska M., Bogdański P., Pupek--Musialik D. Czy istnieje zależność między stężeniem adiponektyny a elementami zespołu metabolicznego? Pol. Merk. Lek. 2006; 122: 170–172.
24. Matsubara M., Maruoka S., Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 2764–2769.
25. Baratta R., Amato S., Degano C. i wsp. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross––sectional and intervention studies. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89: 2665–2671.
26. Batista de Souza C., Yang R., Lee M. i wsp. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. Diabetes 2007; 56: 1655–1661.
27. Zwabu M., Yamauchi T., Okada-Iwabu M. i wsp. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1? and mitochondria by Ca2+ and AMPK/SIRT1. Nature 2010; 464: 1313–1319.
28. Santaniemi M., Kesäniemi Y.A., Ukkola O. Low plasma adiponectin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. Eur. J. Endocrinol. 2006; 155: 745-750.
29. Yang W.S., Lee W.J., Funahashi T. i wsp. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 6: 3815––3819.
30. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. i wsp. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 1930–1935.
31. Shand B.I., Scott R.S., Elder P.A., George P.M. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. Diabetes Obes. Metab. 2003; 5: 349–353.